



(21) 申请号 201910535608.7

(22) 申请日 2019.06.20

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110305118 A

(43) 申请公布日 2019.10.08

(73) 专利权人 四川科伦药物研究院有限公司

地址 611138 四川省成都市海峡两岸科技

产业开发园区新华大道二段666号

(72) 发明人 骆伟 辜天彬 杨成喜 王晶翼

(74) 专利代理机构 成都九鼎天元知识产权代理

有限公司 51214

专利代理师 管高峰

(51) Int. Cl.

C07D 407/12 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101193903 A, 2008.06.04

CN 108530408 A, 2018.09.14

CN 1756759 A, 2006.04.05

US 2017240520 A1, 2017.08.24

审查员 崔艳

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

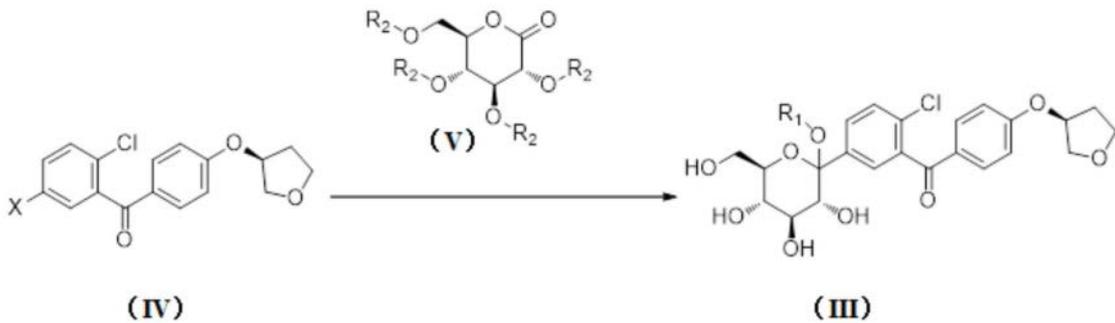
一种适合工业生产恩格列净的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种适合工业化生产恩格列净的合成方法,将式(II)化合物经还原反应得到式(I)化合物,然后将式(I)化合物去除保护基制得。本发明采用的恩格列净合成方法工艺简单,只需一步还原反应,有效降低了高毒性、高危险性化学品的反复使用;另外,中间体采用衍生保护再纯化地方法,能有效地进行过程控制,提高了产品质量;具有较强的实际应用价值,适合工业生产。

步骤(1):将式(IV)化合物与锂的烷基衍生物反应;

步骤(2):将步骤(1)所得产物再与式(V)化合物加成反应,再与醇 R_3OH 在酸性条件下反应得到式(III)化合物;



其中, R_1 为 C_{1-4} 烷基;

R_2 为 C_{1-4} 烷基硅基;

R_3 表示 C_{1-4} 烷基;

X为卤素。

11.根据权利要求10所述的恩格列净的合成方法,其特征在于,所述步骤(1)的反应是在反应温度为 -100°C 至 -60°C 、反应溶剂为甲苯或四氢呋喃的条件下进行;所述的锂的烷基衍生物选自正丁基锂、异丙基锂或叔丁基锂。

12.根据权利要求11所述的恩格列净的合成方法,其特征在于,所述反应温度为 -80°C 至 -70°C 。

13.根据权利要求11所述的恩格列净的合成方法,其特征在于,步骤(1)的反应在氮气保护下进行。

14.根据权利要求10所述的恩格列净的合成方法,其特征在于,步骤(1)的反应溶剂为甲苯和四氢呋喃的混合溶剂。

15.根据权利要求14所述的恩格列净的合成方法,其特征在于,反应溶剂中甲苯与四氢呋喃的体积比为1-5:1-2。

16.根据权利要求10所述的恩格列净的合成方法,其特征在于,所述步骤(2)的加成反应在惰性溶剂中进行;所述的酸选自甲烷磺酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、氯化氢或其溶液;所述的醇选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇。

17.根据权利要求16所述的恩格列净的合成方法,其特征在于,所述惰性溶剂选自甲苯、四氢呋喃或正己烷。

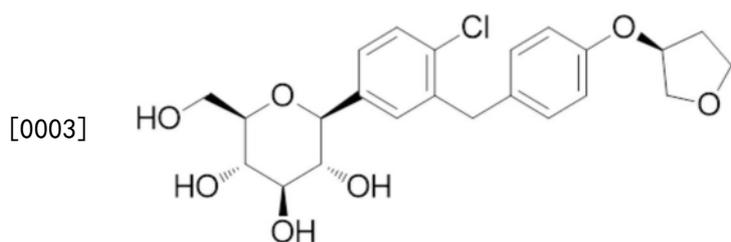
一种适合工业生产恩格列净的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物合成方法,尤其涉及一种适合工业化生产恩格列净的合成方法。

背景技术

[0002] 恩格列净(Empagliflozin),分子式: $C_{23}H_{27}ClO_7$,化学名:(1S)-1,5-脱水-1-C-[4-氯-3-[[4-[[[(3S)-四氢-3-咪喃基]氧基]苯基]甲基]苯基]-D-葡萄糖醇。恩格列净于2014年8月由美国FDA批准上市,由礼来和勃林格殷格翰两大知名药企联合研发,属于SGLT2抑制剂类药物,通过抑制在肾脏中表达的SGLT2来降低血浆中的葡萄糖含量,主要用于治疗患有2型糖尿病的成年人,其结构式为:



[0004] 恩格列净现有合成方法:

[0005] 合成方法一:CN102574829B报道了一种合成恩格列净的方法:

[0006] 4-[[[(3S)-四氢-3-咪喃]氧基]苯基]-(5-碘-2-氯苯基)甲酮,在四甲基二硅氧醚作用下还原得到(3S)-3-[4-[[(5-碘-2-氯苯基)甲基]苯氧基]四氢咪喃,格式反应后与2,3,4,6-四-O-三甲基硅基-D-葡萄糖酸内酯发生缩合生成半缩酮,甲磺酸催化下再与甲醇成醚反应生成1,5-脱水-1-甲氧基-C-[4-氯-3-[[4-[[[(3S)-四氢-3-咪喃基]氧基]苯基]甲基]苯基]-D-葡萄糖醇,经三氯化铝/三乙基硅烷还原后得到恩格列净。

[0007] 合成方法二:专利CN101193903B报道了一种合成恩格列净的方法:

[0008] 将(5-溴-2-氯苯基)(4-甲氧苯基)甲酮经过羰基还原,甲氧基水解,羟基保护得到中间体,正丁基锂格式反应后与2,3,4,6-四-O-三甲基硅基-D-葡萄糖酸内酯发生缩合生成半缩酮,甲磺酸催化下再与甲醇发生成醚反应,经三氟化硼乙醚/三乙基硅烷还原后再与(S)-(+)-3-对甲苯磺酰基四氢咪喃取代得到恩格列净。

[0009] 现有技术存在的缺点如下:

[0010] 方法一:专利CN102574829B中恩格列净的制备方法涉及的还原反应较多,有两步反应需要用到三氯化铝和还原剂,不仅操作繁琐,还会产生大量废酸,后处理复杂;另外,上述还原反应还应在严格无水条件下进行,水分存在会导致酸性条件下产生较多副产物杂质,恩格列净总收率较低;故,该制备方法不适合工业生产。

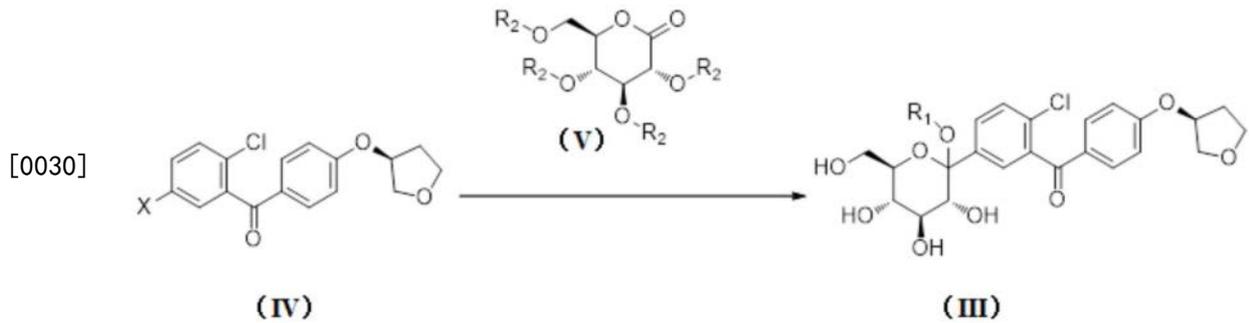
[0011] 方法二:专利CN101193903B中的制备方法路线长,工艺成本高,并且同样有较多的还原反应,需要多次使用路易斯酸和还原剂,且中间体精制纯化难度大,制备过程中无法进行质量控制,恩格列净总收率较低,因而不适合工业生产。

[0012] 因此,需要一种更为简单、高效、环保及适合工业生产的恩格列净合成方法。

[0027] 在一些实施方案中,式(III)化合物是通过以下步骤制备得到:

[0028] 步骤(1):将式(IV)化合物与锂的烷基衍生物反应;

[0029] 步骤(2):将步骤(1)所得产物再与式(V)化合物加成反应,再与醇 R_3OH 在酸性条件下反应得到式(III)化合物;



[0031] 其中, R_1 为 C_{1-4} 烷基;

[0032] R_2 为 C_{1-4} 烷基硅基;

[0033] R_3 表示 C_{1-4} 烷基;

[0034] X为卤素。

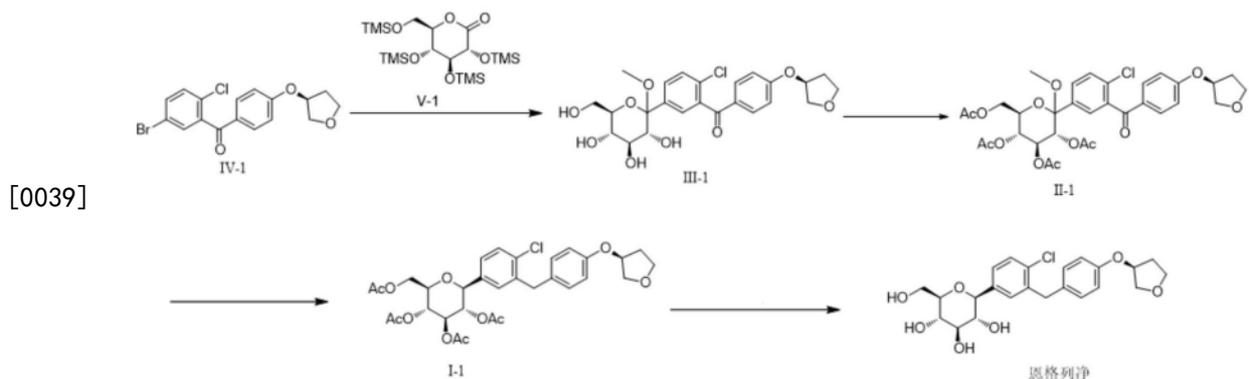
[0035] 在一些实施方案中,所述步骤(1)的反应是在反应温度在 $-100^{\circ}C$ 至 $-60^{\circ}C$,反应溶剂为甲苯或四氢呋喃的条件下进行;所述的锂的烷基衍生物为正丁基锂、异丙基锂或叔丁基锂;优选地,所述反应温度为 $-80^{\circ}C$ 至 $-70^{\circ}C$;优选地,所述的反应在氮气保护下进行;优选地,应溶剂为甲苯和四氢呋喃的混合溶剂,更优选地,反应溶剂中甲苯与四氢呋喃的体积比为1-5:1-2,更优选体积比为2:1。

[0036] 在一些实施方案中,所述步骤(2)的加成反应在惰性溶剂中进行;所述的酸选自甲烷磺酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、氯化氢或氯化氢溶液;所述的醇选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;优选地,所述惰性溶剂选自甲苯、四氢呋喃或正己烷。

[0037] 本发明恩格列净的合成方法工艺简单,只需一步还原反应,有效降低了高毒性、高危险性化学品的反复使用;中间体采用衍生保护再纯化地方法,能有效地进行过程控制,提高了产品质量(恩格列净纯度 $>99.9\%$,单杂 $<0.10\%$);具有较强的实际应用价值,适合工业生产。

具体实施方式

[0038] 为了使本发明要解决的技术问题和控制方案更清楚,结合实例对本发明进行详细说明。



[0040] 本发明实例以2,3,4,6-四-O-三甲基硅基-D-葡萄糖酸内酯(化合物V-1)和4-[[(3S)-四氢-3-咪喃]氧基]苯基)-(5-溴-2-氯苯基)甲酮(化合物IV-1)为原料制备恩格列净产品。

[0041] 实施例1:

[0042] 步骤(1):化合物(III-1)的制备

[0043] 将化合物(IV-1)117g和甲苯/四氢咪喃混合溶剂(体积比2:1,总体积700mL)加入四口瓶中,搅拌混合均匀。氮气保护下,将体系内温降至-80℃,然后滴加93g 2.5M正丁基锂的正己烷溶液。加毕,搅拌20分钟后滴加300g化合物(V-1)的甲苯溶液(150g化合物(V-1)用等量甲苯稀释)。加毕,保温搅拌2小时。继续滴加甲烷磺酸/甲醇混合溶液(59g/230g)。加毕,将体系升温至30℃搅拌反应12小时。反应结束后,将反应液加入至500ml饱和碳酸氢钠水溶液中淬灭,再加入1000ml乙酸乙酯搅拌萃取两次,再用500ml饱和氯化钠水溶液洗涤,减压浓缩除去溶剂,所得浓缩物用甲醇加热溶解后滴入正己烷中固化析出固体,过滤得化合物(III-1)直接进行下一步投料。

[0044] 步骤(2):化合物(II-1)的制备

[0045] 将化合物(III-1)加入800ml乙酸乙酯中溶解,加入5g 4-二甲氨基吡啶和140g N-甲基吗啉。氮气保护下,将体系内温降至5℃,滴加105g乙酰氯。加毕,30℃搅拌反应4小时。反应结束,将反应液加入1000ml纯化水中淬灭,补加500ml乙酸乙酯搅拌溶解萃取有机层,再用500ml饱和氯化钠水溶液洗涤有机相,减压浓缩除去溶剂。所得剩余物用乙酸乙酯/正己烷混合溶剂重结晶,得化合物(II-1)116g,纯度98.8%。

[0046] 步骤(3):化合物(I-1)的制备

[0047] 将化合物(II-1)加入600g乙腈中溶解,氮气保护下加入57g苯硅烷,搅拌混匀后分批加入58g无水三氯化铝,45℃搅拌反应6小时。反应结束后,将反应液加入300ml纯化水中淬灭,加入500ml乙酸乙酯萃取有机相;再用200ml饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相减压浓缩除去溶剂,向剩余物中加入500ml纯化水升温至50℃搅拌析出白色固体。降温离心,干燥得化合物(I-1)95g,纯度98.2%。

[0048] 步骤(4):恩格列净的制备

[0049] 将化合物(I-1)加入200ml四氢咪喃中溶解,再加入20ml纯化水和32g氢氧化锂一水合物,30℃搅拌反应2h。反应结束后,减压浓缩至干,残余物用乙酸乙酯/水(体积比5:3)升温至50℃溶解,萃洗。有机相减压浓缩至干得恩格列净粗品。用异丙醇/乙酸异丙酯回流溶解恩格列净粗品,梯度降温析晶。析晶完毕,离心干燥,得恩格列净55g,纯度99.91%。

[0050] 实施例2:

[0051] 步骤(1):化合物(III-1)的制备

[0052] 将化合物(IV-1)8.0Kg和甲苯/四氢咪喃混合溶剂(体积比2:1,总体积48.0L)加入200L超低温反应釜中,搅拌混合均匀。氮气保护下,将体系内温降至-80℃,然后滴加6.4Kg 2.5M正丁基锂的正己烷溶液。加毕,搅拌30分钟后滴加20.6Kg化合物(V-1)的甲苯溶液(10.3kg化合物(V-1)用等量甲苯稀释)。加毕,保温搅拌2小时。继续滴加甲烷磺酸/甲醇混合溶液(4.0Kg/15.7Kg)。加毕,将体系升温至30℃搅拌反应12小时。反应结束后,将反应液加入至34.2Kg饱和碳酸氢钠水溶液中淬灭,再加入54.5Kg乙酸乙酯搅拌萃取两次,再用34.2Kg饱和氯化钠水溶液洗涤,减压浓缩除去溶剂,所得浓缩物用甲醇加热溶解后滴入正

己烷中固化析出固体,过滤得化合物(III-1)直接进行下一步投料。

[0053] 步骤(2):化合物(II-1)的制备

[0054] 将化合物(III-1)加入43.5Kg乙酸乙酯中溶解,加入340g 4-二甲氨基吡啶和9.6Kg三乙胺。氮气保护下,将体系内温降至5℃,滴加9.3Kg乙酸酐。加毕,30℃搅拌反应4小时。反应结束,将反应液加入68.4Kg纯化水中淬灭,补加27.5Kg乙酸乙酯搅拌溶解萃取有机层,再用34.2Kg饱和氯化钠水溶液洗涤有机相,减压浓缩除去溶剂。所得剩余物用乙酸乙酯/正己烷混合溶剂重结晶,得化合物(II-1)8.14Kg,纯度98.10%。

[0055] 步骤(3):化合物(I-1)的制备

[0056] 氮气保护下,将化合物(II-1)加入41.0Kg乙腈中,分批加入4.1Kg无水三氯化铝,搅拌溶解后滴加4.0Kg苯硅烷,45℃搅拌反应6小时。反应结束后,将反应液加入20.5Kg纯化水中淬灭,加入27.5Kg乙酸乙酯萃取有机相;再用13.7Kg饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相减压浓缩除去溶剂,向剩余物中加入32.4Kg纯化水升温至50℃搅拌析出白色固体。降温离心,干燥得化合物(I-1)6.38Kg,纯度98.9%。

[0057] 步骤(4):恩格列净的制备

[0058] 将化合物(I-1)加入13.7L四氢呋喃和6.8L甲醇中溶解,再加入1.4L纯化水和2.1Kg氢氧化锂一水合物,30℃搅拌反应2h。反应结束后,减压浓缩至干,残余物用45L乙酸乙酯/水(体积比5:3)升温至50℃溶解,萃洗。有机相减压浓缩至干得恩格列净粗品。用异丙醇/乙酸异丙酯回流溶解恩格列净粗品,梯度降温析晶。析晶完毕,离心干燥,得恩格列净3.22Kg,纯度99.95%。

[0059] 实施例3:

[0060] 步骤(1):化合物(III-1)的制备

[0061] 将化合物(IV-1)20.0Kg和甲苯/四氢呋喃混合溶剂(体积比2:1,总体积约120L)加入500L超低温反应釜中,搅拌混合均匀。氮气保护下,将体系内温降至-80℃,然后滴加15.9Kg 2.5M正丁基锂的正己烷溶液。加毕,搅拌30分钟后滴加51.2Kg化合物(V-1)的甲苯溶液(25.6kg化合物(V-1)用等量甲苯稀释)。加毕,保温搅拌2小时。继续滴加甲烷磺酸/甲醇混合溶液(10.0Kg/39.3Kg)。加毕,将体系升温至30℃搅拌反应12小时。反应结束后,将反应液加入至85.5Kg饱和碳酸氢钠水溶液中淬灭,再加入140Kg乙酸乙酯搅拌萃取两次,再用85.5Kg饱和氯化钠水溶液洗涤,减压浓缩除去溶剂,所得浓缩物用甲醇加热溶解后滴入正己烷中固化析出固体,过滤得化合物(III-1)直接进行下一步投料。

[0062] 步骤(2):化合物(II-1)的制备

[0063] 将化合物(III-1)加入110Kg乙酸乙酯中溶解,加入850g 4-二甲氨基吡啶和23.9Kg N-甲基吗啉。氮气保护下,将体系内温降至5℃,滴加17.9g乙酰氯。加毕,30℃搅拌反应4小时。反应结束,将反应液加入170.0Kg纯化水中淬灭,补加70.0Kg乙酸乙酯搅拌溶解萃取有机层,再用85.0Kg饱和氯化钠水溶液洗涤有机相,减压浓缩除去溶剂。所得剩余物用乙酸乙酯/正己烷混合溶剂重结晶,得化合物(II-1)19.20Kg,纯度98.01%。

[0064] 步骤(3):化合物(I-1)的制备

[0065] 将化合物(II-1)加入100Kg乙腈中溶解,氮气保护下加入9.4Kg苯硅烷,搅拌混匀后分批加入9.7Kg无水三氯化铝,45℃搅拌反应6小时。反应结束后,将反应液加入51.0Kg纯化水中淬灭,加入70.0Kg乙酸乙酯萃取有机相;再用35.0Kg饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相

减压浓缩除去溶剂,向剩余物中加入85.0Kg纯化水升温至50℃搅拌析出白色固体。降温离心,干燥得化合物(I-1)15.96Kg,纯度98.30%。

[0066] 步骤(4):恩格列净的制备

[0067] 将化合物(I-1)加入30.0Kg四氢呋喃和13.0Kg甲醇中溶解,再加入2.7Kg纯化水和5.5Kg氢氧化锂一水合物,30℃搅拌反应2h。反应结束后,50℃减压浓缩至干,残余物用乙酸乙酯/水(体积比5:3)升温至50℃溶解,萃洗。有机相减压浓缩至干得恩格列净粗品。用异丙醇/乙酸异丙酯回流溶解恩格列净粗品,梯度降温析晶。析晶完毕,离心干燥,得恩格列净8.60Kg,纯度99.88%。

[0068] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0069] 以上实施例形式的具体实施方式,是对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以上的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。